

## LA OPINIÓN DE...

### ADOLFO BALOIRA VILLAR

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Pontevedra.

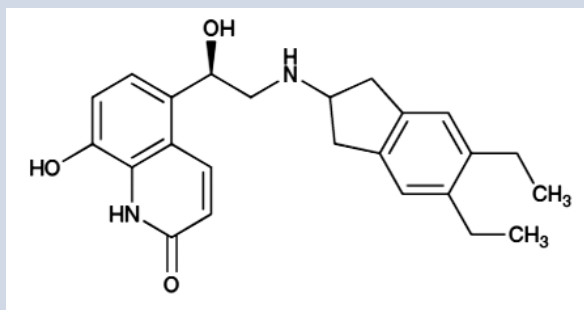
## Indacaterol: características farmacológicas y perfil clínico

El tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se basa en broncodilatadores y antiinflamatorios. Los corticoides inhalados han sido la base de la terapéutica antiinflamatoria durante los últimos años debido a los datos de algunos estudios que parecían mostrar una eficacia notable en la disminución de agudizaciones y en la mejoría de la calidad de vida, y a sus limitados efectos secundarios. Los resultados del estudio TORCH<sup>1</sup> redujeron las expectativas creadas al no demostrar un impacto significativo de los corticoides inhalados en la mortalidad a largo plazo. La llegada de los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 está poniendo en revisión el papel de los diferentes fármacos antiinflamatorios en el manejo de la EPOC. Por otra parte, los broncodilatadores inhalados continúan siendo el principal tratamiento sintomático en esta enfermedad. La propia inflamación favorece la broncoconstricción, y una disminución de la contracción del músculo liso bronquial puede aliviar de forma rápida la disnea que frecuentemente padecen los pacientes. Existen

dos tipos fundamentales de broncodilatadores: betaadrenérgicos y anticolinérgicos. Si se trata de una enfermedad leve se utilizan los de acción corta, como el salbutamol o el ipratropio. En casos de síntomas más importantes se recurre a broncodilatadores de acción larga, como el salmeterol o el formoterol, que mantienen sus efectos durante unas 12 horas, o el tiotropio, el único anticolinérgico comercializado que permite una dosificación una vez al día debido a su prolongada acción broncodilatadora. Diversos estudios han mostrado un efecto aditivo al combinar betaadrenérgicos y anticolinérgicos, y posiblemente en un futuro cercano el tratamiento broncodilatador de elección será la suma de dos de estos fármacos de acción prolongada en un solo dispositivo. El indacaterol es el primer betaadrenérgico de acción ultralarga, es decir, con efecto durante al menos 24 horas, que se ha incorporado al arsenal terapéutico de la EPOC. En esta revisión haremos un repaso de sus principales características farmacológicas y de la eficacia clínica observada en algunos de los ensayos clínicos realizados.

## Indacaterol: propiedades farmacológicas

El indacaterol (fig. 1) es un agonista adrenérgico  $\beta_2$  de acción ultralarga que actúa estimulando la adenilciclase para transformar el adenosín trifosfato en adenosín monofosfato cíclico, lo que da lugar a relajación del músculo liso bronquial. Tiene también algunos efectos antiinflamatorios, como la inhibición de la secreción de histamina por los mastocitos tras un estímulo con inmunoglobulina E. Una característica destacable es la elevada eficacia intrínseca que posee, que alcanza un 73% en comparación con la isoprenalina, el comparador habitual. El salmeterol llega al 38%, el salbutamol al 47% y el formoterol al 90%<sup>2</sup>. Comparte con el formoterol



**FIGURA 1.** Estructura molecular del indacaterol.

**TABLA 1.** Características del indacaterol

Características	
Inicio de acción	$3 \pm 0,2$ min
Máxima concentración plasmática	A los 15 min
Duración de acción	> 24 h
Tiempo hasta concentración estable	12-14 días
Dosis recomendada	150-300 $\mu$ g (máxima)
Efectos secundarios más frecuentes	Tos, nasofaringitis
Alargamiento del QTc > 60 ms	< 1%

el ser un muy débil agonista  $\beta_1$  y prácticamente un agonista completo  $\beta_2$ <sup>3</sup>. Otra peculiaridad del indacaterol es el rápido inicio de acción, que se ha demostrado tanto *in vitro* como en animal de experimentación<sup>4</sup> y se debe a la elevada afinidad por los microdominios *raft* de la membrana celular que acompañan a los receptores  $\beta_2$ . Esto puede ser importante para favorecer la adherencia al tratamiento. Un problema frecuente en los betaadrenérgicos que reduce su eficacia es la presencia de taquifilaxia. En estudios *in vitro* se ha visto que tras 5 días de tratamiento con indacaterol el efecto relajante sobre el músculo liso no sólo no disminuye, sino que aumenta<sup>5</sup>. La acción broncodilatadora del salbutamol no se altera si previamente se ha tomado indacaterol.

La biodisponibilidad del fármaco tras inhalación es de un 43%<sup>5</sup> y se alcanza al cabo de unos 15 minutos. La concentración sérica se estabiliza tras 14 días. La unión a proteínas plasmáticas llega al 95%. La vida media es algo superior a 40 horas, eliminándose más de la mitad del indacaterol sin metabolizar por vía digestiva. No parece verse afectado por variables como la edad o el sexo, la insuficiencia renal o la insuficiencia hepática, al menos moderada (tabla 1).

Lo que define al indacaterol es la duración de sus efectos broncodilatadores. Con diferentes dosis, que han variado desde 50 hasta 800  $\mu$ g, se observa una significativa mejoría del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) hasta 24 horas después de la inhalación del fármaco. En general, este incremento es superior al obtenido con salmeterol y formoterol y muy similar al alcanzado con tiotropio.

## Estudios clínicos

El desarrollo clínico del indacaterol se ha llevado a cabo realizando estudios en comparación con placebo para conocer la dosis adecuada y frente a otros broncodilatadores o incluso asociaciones de broncodilatadores y corticoides. Vamos a ver algunos de los más importantes.

### Inicio de acción: estudio INSURE

Este trabajo fue diseñado para conocer el  $FEV_1$  a los 5 minutos de la inhalación de indacaterol 150 o 300  $\mu$ g comparado con placebo, salbutamol y salmeterol-fluticasona<sup>6</sup>. Se incluyeron 89 pacientes, de los que 86 completaron el estudio ( $FEV_1$ : 53% del teórico). Comparado con placebo, el incremento del  $FEV_1$  fue de 100 y 120 ml para las dos dosis de indacaterol, ambas significativas estadísticamente. Respecto al salbutamol, la diferencia fue de 10 y 30 ml (no significativa), y en comparación con salmeterol-fluticasona, 50 y 70 ml ( $p < 0,001$  en ambos casos). Ello confirma la rapidez de acción del indacaterol, que se comporta en este aspecto de forma similar a un broncodilatador de acción corta.

### Selección de dosis: estudio INHANCE

El estudio INHANCE presentó un elegante diseño para seleccionar las dosis más adecuadas de indacaterol<sup>7</sup>. En una primera fase de 2 semanas de duración se probaron cuatro dosis de indacaterol (75, 150, 300 y 600  $\mu$ g), tiotropio, formoterol y placebo. Se estableció como referencia un valor mínimo de incremento del  $FEV_1$  valle respecto a placebo de 140 ml (el que alcanzó el tiotropio) y de 220 ml en el área bajo la curva ( $AUC_{1-4h}$ ) (la alcanzada por el formoterol). Todas las dosis de indacaterol incrementaron el  $FEV_1$  por encima del valor de referencia (150-210 ml), mientras que en el caso del  $AUC_{1-4h}$  sucedió a partir de la dosis de 150  $\mu$ g. Las dosis de 150 y 300  $\mu$ g fueron seleccionadas para la segunda fase de 26 semanas de duración. En esta fase participaron 1.683 pacientes con EPOC de grado moderado-grave ( $FEV_1$  medio: 56% del teórico) que se asignaron a cuatro grupos: indacaterol 150 o 300  $\mu$ g, tiotropio 18  $\mu$ g o placebo. La diferencia con placebo para ambas dosis de indacaterol en el  $FEV_1$  valle en la semana 12 fue de 110 y 140 ml, y en la semana 26 de 160 y 180 ml (diferencias significativas). En relación con el tiotropio, ambas dosis fueron superiores en la semana 12 (50 y 40 ml), mien-

tras que en la semana 26 sólo lo fue la de 300  $\mu$ g. Se observó un incremento significativo del porcentaje de días sin necesidad de medicación de rescate con ambas dosis de indacaterol ( $p < 0,001$  respecto a placebo y tiotropio). También mejoraron los síntomas, tanto diurnos como nocturnos, en comparación con placebo. La calidad de vida medida mediante el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) mejoró igualmente de forma más intensa con ambas dosis de indacaterol durante todo el período de estudio respecto a placebo ( $p < 0,01$  en todos los casos) y en la mayor parte de las mediciones respecto a tiotropio.

### Comparación con formoterol: estudio INVOLVE

En este estudio se compararon dosis de 300 y 600  $\mu$ g de indacaterol una vez al día con formoterol 12  $\mu$ g dos veces al día y placebo durante un año, lo que ya permitió extraer más conclusiones a largo plazo, tanto en eficacia como en seguridad<sup>8</sup>. Se incluyeron más de 1.700 pacientes en los cuatro grupos con un  $FEV_1$  en torno al 51% del valor teórico. A las 12 semanas, el  $FEV_1$  predosis fue en los dos grupos con indacaterol 170 ml mayor que con placebo y 100 ml mayor que con formoterol, cantidades estadísticamente significativas. Estas diferencias se mantuvieron a lo largo del estudio. Un dato destacable fue que hacia el final, los valores obtenidos con placebo y formoterol se aproximaron (110 ml el día 1, 70 ml la semana 24 y 50 ml la semana 52). El  $FEV_1$  5 minutos tras la dosis matutina se comportó de forma similar, tanto con indacaterol como con formoterol, en comparación con placebo.

En cuanto a otros datos, se observó una mejora en el índice de transición de disnea (TDI) a las 12 semanas con las dos dosis de indacaterol (+1,17 y +1,13), que fue significativamente superior a formoterol (+0,72). Esta diferencia con formoterol se perdió al final del estudio, aunque se mantuvo con relación al placebo. Algo similar sucedió con la calidad de vida medida por el SGRQ, que en todo momento mostró diferencias con el placebo pero fue simi-

lar al formoterol. Debido al escaso número de exacerbaciones, los datos al respecto tienen un valor escaso. Un dato importante fue la reducción de un 23 y un 26% en relación con placebo en el número de días que fue necesario usar medicación de rescate (17% en el caso del formoterol).

### **Comparación con salmeterol: estudio INLIGHT 2**

En este estudio se comparó la eficacia de indacaterol 150  $\mu$ g una vez al día con salmeterol 50  $\mu$ g dos veces al día y placebo durante 26 semanas<sup>9</sup>. El objetivo primario fue también el FEV<sub>1</sub> predosis a las 12 semanas. Se incluyeron 1.002 pacientes, de los que 838 completaron el protocolo (FEV<sub>1</sub>: 53% del valor teórico). En la semana 12, el indacaterol incrementó el FEV<sub>1</sub> 170 ml en comparación con placebo y 60 ml respecto a salmeterol ( $p < 0,001$  en ambos casos). Estas diferencias fueron ligeramente superiores en la semana 26. A lo largo de todo el estudio, tanto en el FEV<sub>1</sub> predosis como 5 minutos posdosis, el indacaterol mostró unos valores entre 50 y 100 ml superiores al salmeterol. La calidad de vida medida por SGRQ mostró una disminución respecto a placebo de 6,3 y 5 puntos, ambas superiores al umbral de significación clínica de 4 puntos. En el caso del salmeterol, la diferencia fue de 4,2 y 4,1 puntos. Sólo en la semana 12 existió significación estadística entre indacaterol y salmeterol. El porcentaje de días con mal control sintomático fue similar en los tres grupos; sin embargo, el indacaterol se comportó mejor en cuanto al porcentaje de días sin precisar medicación de rescate comparado con placebo y con salmeterol (59, 42 y 54%, respectivamente,  $p < 0,05$  en todos los casos).

### **Eficacia del indacaterol sobre la resistencia al esfuerzo e hiperinsuflación: estudio INABLE**

La capacidad inspiratoria guarda una relación importante con la tolerancia al esfuerzo en pacientes con

EPOC. Se ha demostrado que algunos broncodilatadores como el tiotropio pueden mejorar este parámetro. El estudio INABLE se diseñó para comprobar si el indacaterol conseguía el mismo resultado<sup>10</sup>. Se incluyeron 90 pacientes, de los que 74 concluyeron el protocolo con una enfermedad de grado moderado (FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador: 61%). Con un diseño cruzado, el paciente recibía de forma aleatoria durante 3 semanas indacaterol 300  $\mu$ g o placebo y tras otras 3 semanas de lavado se invertía el tratamiento. El objetivo primario fue el tiempo de resistencia en un protocolo cicloergométrico. Con indacaterol se observó un incremento de 111 segundos. Al analizar los resultados en función del FEV<sub>1</sub> en los pacientes más graves ( $< 50\%$ ), la diferencia a favor del indacaterol fue de 229 segundos ( $p = 0,024$ ), pero en los más leves no alcanzó significación estadística (85 segundos,  $p = 0,078$ ). La capacidad inspiratoria al final del período de estudio fue claramente superior con indacaterol, tanto tras la prueba de esfuerzo como en reposo (en todos los casos  $p < 0,005$ ).

### **Datos clínicos de múltiples estudios**

Actualmente existe un importante número de estudios realizados con indacaterol. Ello ha permitido sumar pacientes de algunos de ellos con diseños relativamente parecidos para extraer conclusiones con mayor nivel de evidencia. Uno de ellos ha englobado los tres grandes ensayos (INLIGHT, INVOLVE e INHANCE) para conocer el efecto sobre la calidad de vida y el grado de disnea<sup>11</sup>. Los criterios de inclusión fueron similares en los tres estudios. En todos ellos se incluyó el índice de transición de disnea y el SGRQ. En total fueron más de 4.000 pacientes analizados. El TDI mostró diferencias significativas en todos los grupos respecto a placebo, alcanzando el umbral de significación clínica tanto con 150  $\mu$ g como con 300  $\mu$ g. Existió también diferencia significativa entre esta última dosis y formoterol. Interesante, la probabilidad de alcanzar la míni-

ma diferencia clínicamente significativa favoreció a indacaterol 300  $\mu$ g (*odds ratio* [OR] 1,5 frente a salmeterol, 1,8 frente a tiotropio y 1,41 frente a indacaterol 150  $\mu$ g,  $p < 0,05$  en todos los casos). En cuanto a calidad de vida, las dos dosis alcanzaron el umbral de 4 puntos en el SGRQ comparado con placebo, comportándose mejor la de 150  $\mu$ g, que además mostró diferencias significativas con el tiotropio (OR: 1,51).

Mediante un metaanálisis se ha comparado la eficacia del indacaterol frente a las combinaciones más frecuentemente utilizadas de corticoide + agonista adrenérgico  $\beta_2$ <sup>12</sup>. Se incluyeron 15 ensayos clínicos, 5 de ellos con budesonida-formoterol y otros 5 con fluticasona-salmeterol. Respecto al FEV<sub>1</sub>, indacaterol 150 y 300  $\mu$ g se comportó mejor que budesonida-formoterol (entre 90 y 110 ml más) y similar a fluticasona-salmeterol. Las mejorías observadas en la calidad de vida medida por el SGRQ fueron similares y en el TDI también. Las conclusiones del metaanálisis fueron que el indacaterol en términos de función pulmonar y calidad de vida es esperable que sea similar a las dos combinaciones analizadas.

No es fácil realizar un estudio dosis-respuesta con broncodilatadores. Las amplias variaciones individuales dificultan notablemente llegar a establecer una curva correcta para conocer la dosis que en la mayoría de los pacientes se comporta mejor que el placebo y, a su vez, cuál es la dosis máxima que sigue aportando beneficios. Se ha publicado una aproximación metodológica diferente para conocer el comportamiento del indacaterol en sus diferentes dosis con mayor precisión<sup>13</sup>. Un complejo análisis matemático en el que se tuvieron en cuenta características que pudieran influir en la respuesta broncodilatadora, tanto de los pacientes como de los propios estudios, permitió concluir, tras analizar 11 ensayos con más de 7.000 pacientes: que la dosis mínima eficaz es de 75  $\mu$ g, que alcanza un 74% del máximo efecto en el FEV<sub>1</sub> predosis; que la dosis de 150  $\mu$ g llega al 85% y es superior a todos los comparadores,

**El indacaterol permite una dosificación cada 24 horas, lo que favorece el cumplimiento terapéutico, y además presenta un rápido inicio de acción que posiblemente también facilite la adherencia al tratamiento al percibir un más rápido alivio de los síntomas**

y que la dosis de 300  $\mu$ g consigue el efecto máximo. El análisis basado en los pacientes mostró que los que tienen una enfermedad más grave precisan dosis más elevadas para alcanzar la máxima broncodilatación.

## Seguridad del indacaterol

El perfil de seguridad de cualquier fármaco es un punto clave para su utilización clínica. En general, el indacaterol se comportó en este aspecto de forma muy parecida al placebo en los diferentes ensayos clínicos. Sólo entre el 8 y el 9% de los pacientes refirieron efectos adversos graves, y el porcentaje de pacientes que abandonaron los estudios antes de su conclusión fue bajo (entre el 5 y el 8%), inferior a los del grupo placebo. Sólo un caso de muerte fue sospechoso de tener alguna relación con el indacaterol a dosis de 300  $\mu$ g. Uno de los efectos secundarios más frecuentemente referidos es la tos (hasta un 21%) que aparece tras la inhalación del fármaco, en general en los primeros 15 segundos, y suele disminuir en días sucesivos, no se asocia con broncoespasmo y en los ensayos clínicos tampoco se asoció con el abandono de la medicación. Algunos efectos típicos de los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ , como el temblor, tampoco tuvieron más incidencia que en los grupos placebo (0,2-0,5%).

Quizá uno de los problemas más importantes que podría presentar el indacaterol, igual que otros broncodilatadores de su mismo grupo, es el alargamiento del intervalo QT. Recientemente se ha publicado un ensayo dirigido específicamente a este objetivo<sup>14</sup>. La población de estudio estaba formada por 404 individuos sanos sin anormalidades en el electrocardiograma (ECG). Se probaron dosis entre 150 y 600  $\mu$ g de indacaterol. Durante 2 semanas de tratamiento se realizó ECG seriado hasta las 24 horas posdosis. Se utilizó moxifloxacino como comparador activo, fármaco que ha mostrado un incremento del QTc de 5 milisegundos en comparación con placebo. Ninguna de las dosis llegó a esta cifra (con 600  $\mu$ g la máxima fue 3,34 ms) muy inferior a moxifloxacino (13,9 ms). No se apreció una relación con la dosis. Sólo 2 sujetos superaron los 450 ms.

Acaban de publicarse los resultados del estudio INDORSE, la extensión del estudio INHANCE, con el objetivo de conocer el perfil de seguridad del indacaterol a dosis de 150 y 300  $\mu$ g<sup>15</sup>. Completaron el período de estudio de un año 415 pacientes. No se observaron efectos apreciables en el intervalo QTc (sólo un paciente en cada uno de los grupos de indacaterol y otro en el grupo placebo lo prologaron más de 60 ms), concentración de glucosa o potasio sérico. Este estudio también confirmó la ausencia de tolerancia en las acciones broncodilatadoras del fármaco.

En resumen, el indacaterol en general es bien tolerado y tiene un elevado perfil de seguridad.

## Conclusiones

El indacaterol es el último broncodilatador de acción ultralarga comercializado para el tratamiento de la EPOC. Permite una dosificación cada 24 horas, lo que favorece el cumplimiento terapéutico y además presenta un rápido inicio de acción que posiblemente también facilite la adherencia al percibir un más rápido alivio de los síntomas. Debido a su elevada

eficacia intrínseca, no presenta taquifilaxia, con lo que no pierde eficacia con el tiempo de uso. En estudios comparados con otros broncodilatadores en general se comporta un poco mejor, con mayor incremento del FEV<sub>1</sub>. También se ha comprobado un efecto beneficioso sobre la calidad de vida, disnea y capacidad de esfuerzo medida por cicloergometría. Otro aspecto importante es la buena tolerancia, con escasos efectos secundarios de relevancia, específicamente sobre el ECG.

Todo lo anteriormente expuesto posiciona al indacaterol como un fármaco de primera línea en el manejo de la EPOC. Su indicación sería en pacientes con enfermedad moderada-grave en asociación con un anticolinérgico como el tiotropio o, en estadios más graves, con corticoides inhalados o inhibidores de la fosfodiesterasa 4. Desde su comercialización, con un número ya muy importante de pacientes tratados, no se han comentado en general problemas importantes, lo que confirma la seguridad de este fármaco.

## Bibliografía

1. Calverley P, Anderson J, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med*. 2007;356:775-89.
2. Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, Barnes PJ. Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled  $\beta$ 2-adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324:270-5.
3. Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA, Advenier C, Molinar M. Effects of indacaterol, a novel long-acting  $\beta$ 2-agonist, on isolated human bronchi. *Eur Respir J*. 2007;29:575-81.
4. Lombardi D, Cuenoud B, Krämer SD. Lipid membrane interactions of indacaterol and salmeterol: do they influence their pharmacological properties? *Eur L Pharm Sci*. 2009;38:533-47.
5. Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B, Dowling MR, Fairhurst RA, Farr D, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-Diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-

- quinolin-2-one (Indacaterol), a novel inhaled  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;317:762-70.
6. Balint B, Watz H, Amos C, Owen R, Higgins M, Kramer B. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2010; 5:311-8.
7. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Dis*. 2010; 182:155-62.
8. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010;65:473-9.
9. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J*. 2011;37:273-9.
10. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, Puente-Maestu L, Swales J, Lawrence D, et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*. 2011;105:1030-6.
11. Jones PW, Mahler DA, Gale R, Owen R, Kramer B. Profiling the effects of indacaterol, on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med*. 2011;105:892-9.
12. Cope S, Capkun-Nigli G, Gale R, Jardim JR, Jansen JP. Comparative efficacy of indacaterol 150  $\mu$ g y 300  $\mu$ g versus fixed-dose combinations of formoterol-budesonide or salmeterol-fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease-a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2011;6: 329-44.
13. Renard D, Looby M, Hramer B, Lawrence D, Morris D, Stanski DR. Characterization of the bronchodilatory dose response to indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease using model-based approaches. *Respir Res*. 2011;12:54-63.
14. Khindri S, Sabo R, Harris S, Woessner R, Jennings S, Drollmann A. Cardiac safety of indacaterol in healthy subjects: a randomized, multidose, placebo-and positive-controlled, parallel-group thorough QT study. *BMC Pulm Med*. 2011;11:31.
15. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting  $\beta_2$ -agonist in subjects with COPD. A randomized, placebo-controlled study. *Chest*. 2011; 140:68-75.